



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Nivel de proteína C- reactiva en comparación con el
recuento leucocitario materno en la predicción de
corioamnionitis histológica en gestantes con rotura
prematura de membranas pretérmino. Instituto
Nacional Materno Perinatal. Lima. Enero - junio 2013**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster Docencia e
Investigación en Salud

AUTOR

Alan Francis MIRANDA FLORES

ASESOR

Elías Alexis VALLADARES GUTIÉRREZ

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Miranda A. Nivel de proteína C- reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima. Enero - junio 2013 [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2016.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA

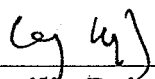
UNIDAD DE POST GRADO

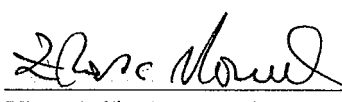


ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 18 días del mes de marzo del año dos mil dieciséis siendo las 12.00 horas, bajo la presidencia del Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano con la asistencia de los Profesores: Dr. Oscar Emilio Ruiz Franco (Miembro), Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Miembro) Mg. Luz María Huaroto Valdivia (Miembro) y el Mg. Alexis Valladares Gutiérrez (Asesor); el postulante al Grado de Magíster en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"NIVEL DE PROTEÍNA C-REACTIVA EN COMPARACIÓN CON EL RECuento LEUCOCITARIO MATERNO EN LA PREDICCIÓN DE CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA EN GESTANTES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL. LIMA. ENERO - JUNIO 2013"** con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **C BUENO 16**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **ALAN FRANCIS MIRANDA FLORES**.

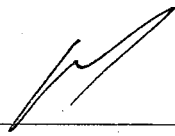
Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 13:00 horas, se da por concluido el acto académico de sustentación.


Dr. Oscar Emilio Ruiz Franco
Profesor Principal
Miembro


Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido
Profesora Invitada
Miembro


Mg. Luz María Huaroto Valdivia
Profesora Auxiliar
Miembro


Mg. Alexis Valladares Gutiérrez
Profesor Invitado
Asesor


Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano
Profesor Principal
Presidente

INDICE GENERAL

Índice	I
Lista de cuadros	III
Lista de figuras	V
Resumen	VI
1.- Capítulo I: Introducción	1
1.1. Situación problemática.....	1
1.2. Formulación del problema.....	3
1.3. Justificación de la investigación.....	3
1.4. Objetivos de la investigación.....	5
2.- Capítulo II: Marco teórico	7
2.1. Marco filosófico de la investigación.....	7
2.2. Antecedentes del problema.....	7
2.3. Bases teóricas.....	12
2.4. Marcos conceptuales.....	17
3.- Capítulo III: Metodología	20
3.1. Variables de estudio.....	20
3.2. Hipótesis General.....	22
3.3. Operacionalización de variables.....	23
3.4. Matriz de consistencia.....	25
3.5. Tipo y diseño de investigación	26
3.6. Unidad de análisis.....	26
3.7. Población.....	26
3.8. Tamaño de muestra.....	26
3.9.1. Criterios de inclusión.....	26
3.9.2. Criterios de exclusión.....	27
3.10. Técnica de recolección de datos.....	27

3.11. Análisis e interpretación de la información.....	27
3.12. Ética de la investigación.....	28
4.- Capítulo IV: Resultados y Discusión.....	29
4.1. Resultados	29
4.2. Discusión.....	40
5.- Capítulo V: Conclusiones.....	45
6.- Capítulo VI: Recomendaciones.....	46
7.- Capítulo VII: Referencias Bibliográficas.....	47
8.- Capítulo VIII: Anexos.....	53
Anexo I: Instrumento de recolección de datos	53
Anexo II: Validación de Instrumento.....	54

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Coriamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas.....	29
Cuadro 2. 1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad.....	30
Cuadro 2. 2. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad.....	30
Cuadro 3. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según riesgo social.....	31
Cuadro 4.1 Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad gestacional.....	32
Cuadro 4.2. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad gestacional.....	32
Cuadro 5.1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según periodo de latencia.....	33
Cuadro 5.2. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según periodo de latencia.....	33
Cuadro 6.1. Nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.....	34
Cuadro 6.2. Nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino en percentiles.....	35
Cuadro 6.3. Tabla de contingencia: Coriamnionitis histológica vs Nivel de PCR.....	35
Cuadro 6.4. Índice diagnóstico del nivel de PCR en la corioamnionitis histológica.....	36

Cuadro 7.1. Recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino	37
Cuadro 7.2. Recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino en percentiles.....	38
Cuadro 7.3. Tabla de contingencia: Corioamnionitis histológica vs Recuento leucocitario.....	38
Cuadro 7.4. Índice diagnóstico del recuento leucocitario en la corioamnionitis histológica.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según paridad	31
Figura 2. Histograma del nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.....	34
Figura 3. Curva receptor operador para el nivel de PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.....	36
Figura 4. Histograma del recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.....	37
Figura 5. Curva receptor operador para el recuento leucocitario en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.....	39

RESUMEN

Título: Nivel de proteína C- reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima. Enero –Junio 2013.

Autor: Alan Francis Miranda Flores.

Asesor: Mg. Elías Alexis Valladares Gutiérrez.

Objetivo: Demostrar la utilidad del nivel de proteína C reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el período comprendido entre enero y junio del 2013.

Material y métodos: Estudio no experimental de tipo validación de prueba diagnóstica. Se incluyó gestantes pretérmino con edad gestacional ≥ 22 semanas y < 37 semanas, con ruptura prematura de membranas, fetos únicos y con historia clínica disponible e información requerida completa. Para el análisis estadístico se usó el programa IBM SPSS Statistics 19.

Resultados: La incidencia de corioamnionitis histológica fue 76,3% (71/93). La edad promedio de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 29,02 \pm 6,6 años. La ruptura ocurrió con más frecuencia entre los 25 a 30 años (31,18%); la edad gestacional promedio fue 29,28 \pm 3,39 semanas y fue más frecuente entre las 27- 31 semanas (51,61%); el riesgo social mediano y las nulíparas fueron más frecuentes. El periodo de latencia promedio fue 12,55 \pm 10,98 días y con más frecuencia el parto ocurrió dentro de los 15 días de la rotura (74%). El nivel de PCR promedio fue 29,63 \pm 26,97 mg/l con diferencia altamente significativa ($p=0,00$) para la corioamnionitis histológica. Su sensibilidad fue 98,59%, especificidad 45,45%, valor predictivo positivo 85,37% y valor predictivo negativo 90,91%. La curva ROC predijo corioamnionitis histológica con un área de 0,861 (IC 95%: 0,77 - 0,95) ($p = 0,000$); estableciendo en 12,45mg/l el punto de corte por encima del cual se puede predecir el riesgo de corioamnionitis histológica. El recuento leucocitario fue 15519,46 \pm 4410,457 cel/mm³, sin diferencia significativa ($p=0,790$). Su sensibilidad fue 52,11%, especificidad 63,63%, valor predictivo positivo 82,22% y valor predictivo negativo 29,17%. El área bajo la curva ROC de 0,714. (IC 95% 0,587-0,84) demostró significancia estadística ($p= 0,002$), teniendo como punto de corte 13490 cel/mm³.

Conclusiones: El nivel de proteína C reactiva fue más confiable que el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

Palabras claves: corioamnionitis histológica, proteína C reactiva, recuento leucocitario

ABSTRACT

Title: *C-reactive protein level compared with maternal leukocyte count in the prediction of histological chorioamnionitis in pregnant women with preterm premature rupture of membranes. National Maternal Perinatal Institute. Lima. January-June 2013.*

Author: Alan Francis Miranda Flores.

Advisor: Mg. Alexis Valladares Gutiérrez.

Objectives: *To demonstrate the usefulness of C-reactive protein level compared with maternal leukocyte count in the prediction of histological chorioamnionitis in pregnant women with preterm premature rupture of membranes in the National Maternal Perinatal Institute in the period between January and June, 2013.*

Methods: *Non experimental study of type validation diagnostic test. Were included pregnant women with gestational age ≥ 22 weeks and <37 weeks, with premature rupture of membranes, only fetuses and available medical history and complete required information. For statistical analysis the IBM SPSS Statistics 19 program was used.*

Results: *The incidence of histological chorioamnionitis was 76.3% (71/93). The average age of pregnant women with premature rupture of fetal membranes was 29.02 ± 6.6 years. The rupture occurred more frequently among 25 to 30 years (31.18%); the mean gestational age was 29.28 ± 3.39 weeks and was more prevalent among 27- 31 weeks (51.61%); the social medium risk and nulliparity were more frequent. The average latency period was 12.55 ± 10.98 days and more often the birth occurred within 15days of the break (74%). The average CRP level was 29.63 ± 26.97 mg / l with highly significant difference ($p = 0.00$) for histological corioamninitis. Its sensitivity was 98.59%, specificity 45.45%, positive predictive value 85.37% and negative predictive value 90.91%. The ROC curve predicted histological chorioamnionitis with an area of 0.861 (95% CI: 0.77 to 0.95) ($p = 0.000$); establishing in 12,45mg / l the cutoff point above which can predict the risk of histological chorioamnionitis. The white blood cell count was $15,519.46 \pm 4410.457$ cells / mm³, with no significant difference ($p = 0.790$). Its sensitivity was 52.11%, specificity 63.63%, positive predictive value 82.22% and negative predictive value 29.17%. The area under the ROC curve of 0.714. (95% CI 0.587 to 0.84) showed statistical significance ($p = 0.002$), with the cutoff 13490 cells / mm³.*

Conclusions: *The level of C-reactive protein was more reliable than the maternal leukocyte count in predicting histological chorioamnionitis in pregnant women with premature rupture of fetal membranes.*

Palabras claves: *histological chorioamnionitis, C-reactive protein, leukocytecount.*

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas obstétricos con mayor repercusión en la morbilidad neonatal y materna, sobre todo cuando esta ocurre en gestaciones pretérmino. Una de las causas posibles de la ruptura de las membranas amnióticas es la infección uterina; por lo tanto, es importante descartar una infección intrauterina en toda gestante con ruptura prematura de membranas, ya que la presencia de una infección puede cambiar el tratamiento y pronóstico (Gonzales M, Lailla J, Gonzales E & Gonzales B, 2006).

Uno de los problemas de la infección intrauterina es que sus signos clínicos son inespecíficos y aparecen tardíamente. Entre 2.5 y 12.5% de las gestantes con infección amniótica, definida por un cultivo de líquido amniótico positivo, presentaron signos clínicos de corioamnionitis. Esto ha hecho que se formulen multitud de pruebas para realizar un diagnóstico precoz de corioamnionitis. (Gonzales et al., 2006; Asrat, 2001).

La ruptura prematura de membranas pretérmino con corioamnionitis clínica incrementa la morbilidad neonatal, de ahí la importancia de la detección precoz de una corioamnionitis histológica antes de que se manifieste clínicamente. Cuanto más tardío sea el diagnóstico, existe mayor riesgo de sepsis neonatal. Además de la morbilidad inmediata, se ha observado un incremento del riesgo relativo de presentar parálisis cerebral y leucomalacia periventricular de 1.9% y 3%, en neonatos pretérmino y a término de gestantes con una corioamnionitis clínica; respectivamente (Gonzales et al., 2006; Horvath, Grasselly, Turay & Hegedus, 2006; Miyazaki et al., 2007; Henderson, Russell & Robertson, 2011; Francia, Galiano & Madail, 2013).

La respuesta fetal a la infección corioamniótica se caracteriza por el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico y en la sangre del cordón umbilical, así como por inflamación de la placa coriónica, vasos placentarios y del cordón umbilical; por tal motivo se utilizan marcadores de infección materna. (Howman et al., 2012; Park, Moon, Park J, Jun & Romero, 2009).

La predicción precisa de la corioamnionitis histológica continúa siendo un desafío en los casos de rotura de membranas pretérmino e influye en el manejo obstétrico. Diversas pruebas serológicas y amnióticas que identifican la activación de las respuestas inmune e inflamatoria como consecuencia de la invasión microbiana a la cavidad amniótica identifican los estadios tempranos de los procesos infecciosos antes de las manifestaciones clínicas de la corioamnionitis son muy promisorias pero todavía su uso clínico es controversial (Smith, Muller, Sartorius, Blanca & Maslow, 2012; Evans, Hajj, Devoe, Angerman & Moawad, 1980; Romem & Artal, 1984).

Las técnicas moleculares para microorganismos pueden aumentar el rendimiento diagnóstico de la corioamnionitis histológica pero no están ampliamente disponibles. El pobre valor predictivo pobre de los signos clínicos y del cultivo de líquido amniótico para identificar corioamnionitis histológica ha aumentado el interés en los marcadores inflamatorios y hematológicos que están fácilmente disponibles. (Howman et al., 2012).

Los principales marcadores en el diagnóstico temprano de coriamnionitis histológica en ausencia de signos clínicos de infección usados son la proteína C-reactiva (PCR) y el recuento leucocitario. Dichos marcadores son utilizados en nuestra institución para la detección de infección materna. (Smith et al., 2012; Evans et al., 1980; Romem & Artal, 1984; Hecht et al., 2011).

El manejo de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino representa uno de los dilemas más serios de la obstetricia dado que la infección temprana no se predice eficazmente ni detectada por los parámetros de laboratorio estándar, por lo que generalmente se detecta corioamnionitis cuando ya existen

signos clínicos de infección, lo que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal; así como la morbilidad materna. Por eso, la importancia del presente estudio de predecir corioamnionitis histológica antes que se manifiesten los signos clínicos de infección y así poder disminuir los riesgos que pueda presentar tanto la gestante como el feto.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la utilidad del nivel de proteína C-reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el período comprendido entre enero y junio del 2013?

1.3 Justificación de la Investigación

1.3.1 Justificación teórica

En diferentes instituciones de todo el mundo se ha protocolizado el manejo de la ruptura prematura de membranas pretérmino debido al riesgo que pueda presentar este grupo en relación a la infección intrauterina. El principal riesgo que puedan presentar estas pacientes es la ocurrencia de infección corioamniótica, la cual incrementa el parto pretérmino, la morbilidad y mortalidad neonatal (Garland, Chuileannain, Satzke & Robins-Brown, 2002; Horvath et al., 2006; Faneite, Rivera, Amato & Faneite J, 2010).

Tanto la corioamnionitis histológica como la clínica aumentan el riesgo de sepsis neonatal, parálisis cerebral, síndrome de dificultad respiratoria entre otras complicaciones, por lo cual es un desafío para la obstetricia saber o predecir la corioamnionitis histológica; ya que actualmente el diagnóstico de corioamnionitis es clínico analítico según los criterios de Gibbs y Duff. (Gibbs & Duff, 1991; Horvath et al., 2006).

Se han realizado varios trabajos de investigación con marcadores inflamatorios y hematológicos para predecir la coriamnionitis histológica entre ellos tenemos la proteína C-reactiva, el recuento leucocitario, la velocidad de sedimentación, las interleukinas como las más importantes con el fin de identificar los estadios tempranos de los procesos infecciosos antes de las manifestaciones clínicas de la coriamnionitis, pero todavía su uso clínico es controversial. (Trochez, Smith & Lamont, 2007; Nowak, Oszukowski, Szpakowski, Malinowski & Maciolek, 1998; Yoon et al., 2003; Popowski et al., 2011).

En nuestro país no se han efectuado investigaciones importantes sobre este tema, lo que ha generado el interés y motivo para desarrollar la presente investigación a fin de contribuir a establecer parámetros que permitan establecer tempranamente una probabilidad en el diagnóstico de coriamnionitis histológica y así poder disminuir los riesgos y complicaciones de la gestación pretérmino. Así también, contribuirá a evitar la presencia de casos avanzados de infección, disminuyendo la morbi-mortalidad materna, sobre todo por sepsis.

1.3.2 Justificación práctica

El Instituto Nacional Materno Perinatal es el principal centro de referencia de patología obstétrica y neonatal del país por su alto nivel de resolución, donde la ruptura prematura de membranas pretérmino como la atención de los prematuros son eventos frecuentes. Es de interés conocer la capacidad predictiva de la proteína C-reactiva y del recuento leucocitario materno en el diagnóstico de corioamnionitis histológica en las gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino para poder identificar aquellas con riesgo de infección intraamniótica y poder tomar una decisión del caso debido a la probabilidad de infección que pueden tener los recién nacidos, ya que el manejo del prematuro es más complejo si a esta se añade una infección neonatal, lo cual aumenta más su morbi-mortalidad.

En la práctica, el Instituto cuenta con un servicio de obstetricia encargado de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino, a quienes se le realiza el manejo médico según la guía clínica institucional, solicitando exámenes de laboratorio para detectar infección materna (proteína C-reactiva y el recuento

leucocitario cada 48 horas), los cuales orientan la detección de corioamnionitis y permiten tomar una decisión cuando estos exámenes salen alterados, ya que estos casos están relacionados con alta morbilidad y mortalidad neonatal relacionada a su vez con la prematuridad, por lo que la importancia de este estudio es poder predecir la corioamnionitis histológica debido al riesgo tanto para la gestante como para el feto que representa el progreso de la infección corioamniótica si no se detecta a tiempo. Generalmente se termina la gestación cuando ya está presente el cuadro clínico de corioamnionitis, y ese momento en el que el proceso infeccioso está progresando y aumentan más los riesgos; por eso, la preocupación por la detección temprana de la infección corioamniótica.

El estándar de oro para el diagnóstico de corioamnionitis histológica es el examen histopatológico de la placenta, pero desafortunadamente en la práctica; los resultados de la patología placentaria pueden tardar días o semanas, dificultando su uso como un indicador para guiar la terapia postnatal temprana. Por ello, la importancia de este estudio radica en poder establecer la utilidad diagnóstica de la proteína C-reactiva y del recuento leucocitario materno como marcadores tempranos en la detección de corioamnionitis histológica.

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 *Objetivo General*

- Demostrar la utilidad del nivel de proteína C-reactiva con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el período comprendido entre enero y junio del 2013.

1.4.2 *Objetivos Específicos*

- Calcular la incidencia de corioamnionitis histológica en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino durante el período de estudio.
- Determinar el nivel mínimo de la proteína C-reactiva por encima del cual se puede predecir corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.
- Determinar el nivel mínimo del recuento leucocitario materno por encima del cual se puede predecir corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el nivel de la proteína C-reactiva en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco filosófico de la Investigación

El principal riesgo que presentan las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino es la corioamnionitis y el parto prematuro. Existen varios exámenes de laboratorio que se usan para detectar la infección temprana y predecir la corioamnionitis histológica antes de las manifestaciones clínicas, los cuales continúan siendo un desafío e influyen en el manejo obstétrico; sin embargo, si bien son exámenes promisorios, su uso todavía es controversial. Existen trabajos que concluyen que la proteína C-reactiva es una de las pruebas con mejor predicción para detectar corioamnionitis histológica, pero otros estudios refieren que no y en otros no se ha podido concluir nada, por lo cual todavía se mantiene la controversia.

2.2 Antecedentes del problema

Hawrylyshyn, Bernstein, Milligan y Soldin (1983) realizaron un estudio prospectivo, transversal, de cohorte con 52 gestantes con rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación con manejo expectante evaluadas diariamente para la detección de corioamnionitis histológica. Encontraron que en 42 pacientes que tuvieron parto, 26 (61.9%) tuvieron corioamnionitis histológica y 18 cultivos microbianos positivos. Sin embargo, sólo 7 pacientes (16.7%) desarrollaron signos clínicos de corioamnionitis. No hubo muerte materna ni perinatal por sepsis. Solo dos lactantes tuvieron hemocultivos positivos. El recuento leucocitario, los neutrófilos y la velocidad de sedimentación globular resultaron ser poco confiable.

La sensibilidad de la PCR fue de 88% con una especificidad del 96%. El punto de corte fue de 12,5mg/l. Concluyeron que las determinaciones de la proteína C – reactiva materna eran más confiables con una alta sensibilidad y especificidad y que los niveles elevados se correlacionaron mejor con la confirmación patológica de corioamnionitis histológica que con la enfermedad clínica.

Sereepapong et al. (2001) realizaron un estudio prospectivo, comparativo, en 126 mujeres con rotura prematura de membranas que tenían por lo menos 28 semanas de gestación, para evaluar el desempeño diagnóstico de la proteína C-reactiva materna, recuento de leucocitos maternos y recuento de neutrófilos en la detección de corioamnionitis histológica. Se realizó el estudio histológico de la placenta en la detección de corioamnionitis histológica. Encontraron que entre las mujeres con y sin corioamnionitis histológica, los recuentos maternos de leucocitos y neutrófilos eran diferentes ($p < 0.05$), pero la PCR materna no. Los puntos de corte para los valores de proteína C-reactiva, recuento leucocitario y neutrófilos fueron 0,5 mg/dL, 15,000 cel/mm³, y 80%; respectivamente. La sensibilidad y especificidad fueron 56% y 58% para la proteína C-reactiva, 60% y 63% para el recuento de leucocitos, y 62% y 54% para el recuento de neutrófilos; respectivamente. Concluyeron que la proteína C-reactiva materna, el recuento de leucocitos maternos y recuento de neutrófilos tienen una pobre capacidad predictiva en la detección de corioamnionitis histológica.

Bańkowska, Leibschang y Pawlowska (2003) realizaron un estudio descriptivo, prospectivo, comparativo, con el objetivo de evaluar y comparar la utilidad de la determinación de la elastasa de granulocitos (EG), la proteína C-reactiva (PCR) y el recuento de leucocitos en la predicción de corioamnionitis histológica en 67 gestantes después de la ruptura prematura de las membranas fetales entre las 24-36 semanas. Todas las mujeres recibieron manejo expectante, los signos vitales fueron monitorizados todos los días, se tomaron muestras todos los días para las pruebas estudiadas y se estudió la placenta para confirmar corioamnionitis histológica. En los resultados se confirmó la utilidad de la determinación seriada de la elastasa de granulocitos como marcador bioquímico de corioamnionitis histológica en los casos de ruptura prematura de membranas con una sensibilidad 100%, especificidad 33%, valor predictivo positivo 64,9% y valor predictivo negativo 100%; en comparación

con la proteína C-reactiva que reportó sensibilidad 27%, especificidad 80%, valor predictivo positivo 62,5% y valor predictivo negativo 47%; mientras que el recuento leucocitario tuvo una sensibilidad de 27%, especificidad 66,7%, valor predictivo positivo 50% y valor predictivo negativo 42,5%. Se confirmó la correlación estadística ($p < 0,001$) entre el nivel plasmático de la elastasa de granulocitos $> 88 \mu\text{gr/l}$ y los signos histológicos de infección intrauterina en mujeres embarazadas después de la rotura de membranas pretérmino. Concluyeron que la determinación de la elastasa de granulocitos es un indicador más sensible de corioamnionitis histológica confirmada que la proteína C-reactiva y el recuento de leucocitos.

Wiwanitkit V (2005) realizó un metaanálisis, con revisión de literatura en el *Pubmed*, donde se revisó 6 reportes, con el objetivo de determinar si la proteína C-reactiva es útil en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. Se incluyeron 466 casos donde se encontró una prevalencia de corioamnionitis histológica del 41% (191/ 466). El nivel de proteína C-reactiva reportó una sensibilidad, especificidad, valor falso-positivo y valor falso-negativo de 72.8%, 76.4%, 23.6% y 27.2%; respectivamente, concluyendo que la determinación materna de la proteína C-reactiva no es útil en el diagnóstico de corioamnionitis histológica comparada con el estudio histológico de la placenta.

Trochez-Martinez, Smith y Lamont (2007) realizaron una revisión sistemática con ocho estudios que comprendieron 610 casos que cumplieron los criterios de selección, cuyo objetivo fue determinar la precisión diagnóstica de la proteína C-reactiva en la detección de corioamnionitis histológica en las gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. Encontraron que en tres estudios la proteína C-reactiva era una herramienta útil en el diagnóstico de corioamnionitis histológica con un odds ratios diagnóstico (DOR) que vá de 4,2 a 191,6; los otros estudios concluyeron lo contrario (DOR de 1,4 a 17,7). Concluyeron que no existe evidencia clara para apoyar el uso de la proteína C-reactiva para el diagnóstico precoz de la corioamnionitis y que se requieren investigaciones adicionales.

Rincón, Fernando, Marta, Félix y Antonio (2010) realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo para evaluar la relación entre el síndrome de respuesta

inflamatoria fetal y el desarrollo de complicaciones neonatales por la presencia de corioamnionitis histológica. El estudio comprendió 35 gestaciones pretérmino con estudio histológico de la placenta. Encontraron que el 11,4% de los casos presentó mortalidad perinatal, 28,6% sepsis neonatal, 11,4% sepsis neonatal y leucomalacia periventricular, 5,7% displasia broncopulmonar y el 2,9% leucomalacia periventricular aislada. Concluyeron que existe alto riesgo del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en presencia de corioamnionitis histológica.

Popowski, Goffinet, Batteux, Maillard y Kayem (2011) realizaron un estudio prospectivo, comparativo, de cohorte, con el objetivo de investigar el valor predictivo de marcadores biológicos en la predicción de infección neonatal temprana y corioamnionitis histológica e clínica materna en gestantes con 34 semanas o más con ruptura prematura de membranas. Usaron como marcadores biológicos la proteína C-reactiva, el recuento de leucocitos y el estudio bacteriológico de secreción vaginal. El estudio incluyó 399 mujeres, donde se encontró recién nacidos con infección temprana 4,3%; 5,3% de las mujeres presentó corioamnionitis clínica y el 10,8% corioamnionitis histológica. La proteína C reactiva estuvo asociada con la corioamnionitis clínica e histológica, con áreas bajo la curva ROC de 0,61 (IC del 95% [0,48; 0,74]) y 0,62 (IC del 95% [0,47; 0,74]); respectivamente. El punto de corte para corioamnionitis clínica fue 5mg/L, con 71% de sensibilidad y 47% de especificidad. En cambio para corioamnionitis histológica la sensibilidad fue de 59% y la especificidad 47%. Concluyeron que la proteína C- reactiva al ingreso por rotura prematura de membranas es el marcador infeccioso más precisos para la predicción de la aparición temprana de la infección neonatal en el uso rutinario con una sensibilidad > 90%.

Xie, Di, Chen, Hu y Wang (2012) realizaron un estudio retrospectivo, de casos y controles, para investigar los factores y los resultados neonatales asociados con corioamnionitis histológica en la rotura prematura de membranas pretérmino. Se incluyó 203 gestantes con ruptura prematura de membranas con 28 - 33 semanas de gestación. De acuerdo a los hallazgos histopatológicos placentarios se consideró dos grupos donde el grupo de casos tuvo 138 con corioamnionitis histológica y 65 sin corioamnionitis histológica como grupo de control. La incidencia de corioamnionitis

histológica fue 68%, la edad gestacional de la ruptura de membranas fue 31,1±1,5 semanas ($p < 0,05$), el nivel de proteína C- reactiva de $8,2 \pm 14,9$ mg / L en el grupo con corioamnionitis histológica fué significativamente superior a $5,5 \pm 7,2$ mg / L del grupo de control ($p < 0,05$). El Apgar <7, hallazgos cerebrales anormales, neumonía neonatal, displasia broncopulmonar, sepsis neonatal de aparición temprana y la mortalidad en el grupo de corioamnionitis histológica fueron significativamente más altos que los del grupo control. La incidencia de enterocolitis necrotizante [1,5%(2/138)] en el grupo con corioamnionitis histológica fue mayor que la del grupo control. Concluyeron que la corioamnionitis histológica correlacionó en forma significativa con la rotura prematura de membranas, menor edad gestacional, mayor concentración sérica de PCR antes del parto, período de latencia prolongado y oligohidramnios en rotura prematura de membranas pretérmino; y que la corioamnionitis histológica puede aumentar la morbilidad y mortalidad neonatal.

Afsaneh, Siamak, Yekta y Yeganeh (2012) realizaron un estudio transversal, cuyo objetivo fue evaluar el valor diagnóstico de la proteína C-reativa, la velocidad de sedimentación globular y el recuento leucocitario en la corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas. Hubo 71 gestantes con ruptura prematura de membranas antes de las 37 semanas, se calculó la sensibilidad, especificidad y la curva ROC para cada uno de los marcadores. La corioamnionitis histológica estuvo presente en el 8,5% de los casos. La velocidad de sedimentación, la proteína C-reativa y el recuento leucocitario no proporcionaron medidas de precisión mínima aceptable en el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La sensibilidad y especificidad de la velocidad de sedimentación fue 66,7 y 60% respectivamente, con un punto de corte de 52 y un área bajo la curva de 0,62 a diferencia de la proteína C-reativa que tuvo un área bajo la curva de 0,42 y el recuento leucocitario de 0,46. Concluyeron que el uso de la proteína C-reativa y el recuento leucocitario no fueron aceptables como pruebas diagnósticas confiables para identificar corioamnionitis histológica en mujeres con ruptura prematura de membranas.

Erdemir, Kultursay, Calkavur y Zekiolu (2013) realizaron un estudio prospectivo, observacional, cuyo objetivo fue determinar los efectos de la corioamnionitis

histológica en el parto prematuro y el pronóstico neonatal. Hubo 43 gestantes que tuvieron parto antes de las 35 semanas y los recién nacidos fueron evaluados clínicamente y con exámenes de laboratorio. Se realizó el estudio de la placenta para el diagnóstico de corioamnionitis histológica. La frecuencia de corioamnionitis clínica y histológica fue del 8,3% y 23,2%; respectivamente. La frecuencia de corioamnionitis histológica fue de 47,3% y 83,3% en las gestaciones menores de 32 semanas y menores de 30 semanas; respectivamente ($p < 0.01$). La edad gestacional promedio fue 30.8 \pm 2.9 semanas, siendo 32 \pm 2 semanas para las gestantes sin corioamnionitis histológica y de 27.5 \pm 2.5 semanas para aquellas con corioamnionitis histológica ($p < 0.01$).

Los neonatos de las gestantes con corioamnionitis histológica tuvieron puntuaciones de Apgar más bajas, hubo incremento del uso de ventilador mecánico (83,3%), incremento del requerimiento del surfactante (75%), mayor incidencia de ductus arterioso persistente (41,6%), sepsis temprana (83,3%), displasia broncopulmonar (50%) y tasas de mortalidad más alta (58,3%). Concluyeron que el efecto de la corioamnionitis histológica en la morbilidad y mortalidad neonatal fue más prominente que el efecto del bajo peso al nacer y la menor edad gestacional.

2.3 Bases Teóricas

2.3.1 Definición

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de membranas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto, mientras que el periodo de latencia se refiere al tiempo que transcurre entre la rotura de membranas y la terminación del embarazo. Así el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y manejo de acuerdo a la posibilidad o no de terminar el embarazo. Cuando la RPM ocurre antes de la semana 37 se conoce como rotura prematura de membranas pretérmino. (Callahan, Caughey & Heffner, 2001).

La rotura prematura de membranas representa uno de los problemas más serios de la obstetricia debido al riesgo de infección corioamniótica, dado que la infección temprana no se puede predecir eficazmente ni detectar por parámetros de laboratorio,

en consecuencia se incrementa la probabilidad de prematuridad e infección perinatal (Willoughby & Nelson, 2002).

La corioamnionitis es una infección inespecífica de la cavidad amniótica, de los anexos fetales y en ocasiones del feto, que se origina en la gestación a partir de las 22 semanas.

La corioamnionitis histológica se define como el conjunto de cambios inflamatorios de la placenta, el cordón y las membranas ovulares que ocurren en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto.

2.3.2 Incidencia

En aproximadamente el 8 - 10% del total de los embarazos a término las membranas fetales se rompen antes del inicio del trabajo de parto. Si el trabajo de parto no es inducido, el 60-70% de estos comienzan espontáneamente en un período de 24 horas y cerca del 95% lo hará en un periodo no mayor a 72 horas. (Steer & Flint, 1999).

La RPM pretérmino ocurre aproximadamente en el 1-3% de las gestantes, además se asocia aproximadamente al 30-40% de partos pretérmino, cobrando importancia pues el 85% de la morbilidad fetal es resultado de la prematuridad.

La incidencia de corioamnionitis puede variar entre 0,5 - 5% en función del centro hospitalario y la prevalencia de factores de riesgo, llegando incluso al 30-40% en casos de rotura prematura de membranas pretérmino. (Asrat, 2001; Rouse, Landon & Leveno, 2004).

La corioamnionitis histológica se presenta en el 60 a 80% de las placentas de los partos menores de 28 semanas, 40 - 50% de las placentas entre 29 a 34 semanas y 5-30% de las placentas de más de 34 semanas. En las pacientes con parto pretérmino, la frecuencia de infecciones clínicas o subclínicas puede alcanzar el 25% (Mark, Croughan & Kilpatrick, 2000).

2.3.3 Etiopatogenia

Aunque la corioamnionitis puede resultar de la diseminación hematógica de los microorganismos, es más común que sea una infección ascendente causada por organismos que forman parte de la flora vaginal habitual. (Garland et al., 2002).

Los principales patógenos son los *Bacteroides* spp, las especies de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* sp, *Escherichia coli*, estreptococos anaeróbicos y estreptococos del grupo B. (Czikk, Mc Carthy & Murphy, 2011; García de la Torre, Delgado & Gonzales, 2014).

2.3.4 Diagnóstico

La corioamnionitis, amnionitis o infección intraamniótica es un síndrome clínico producido por la infección del contenido uterino, antes o durante el parto y por tanto afecta a las membranas, placenta, líquido amniótico y feto. Se define como la presencia de gérmenes en el líquido amniótico que comportará manifestaciones clínico analíticas para la madre y/o para el feto, en ese contexto Gibbs y Duff determinaron criterios para diagnosticar corioamnionitis clínica en base a la presencia de fiebre $> 37,8^{\circ}\text{C}$ y al menos 2 ó más de los siguientes hallazgos:

- Taquicardia fetal (>160 lpm).
- Hipersensibilidad uterina.
- Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm³).
- Olor fétido del líquido amniótico.
- Taquicardia materna (>100 lpm).

La fiebre materna mayor de $37,8^{\circ}\text{C}$ es el criterio índice y aparece virtualmente en todos los casos mientras que la leucocitosis materna por si sola tiene poco valor diagnóstico y la taquicardia materna se relaciona más con variables coexistentes. (Gibbs & Duff, 1991; Tita & Andrews, 2010).

El problema es que no todos los datos que definen clásicamente la corioamnionitis clínica se encuentran en todos los casos, y muchas veces, cuando aparecen, no son fáciles de interpretar o aparecen tardíamente. Esto ha sido observado por algunos

autores que han mantenido que estos criterios son pocos sensibles (sólo un 12,5%) para el diagnóstico de una corioamnionitis y que solo un pequeño porcentaje de las pacientes con corioamnionitis histológica presentaban signos de infección.

El diagnóstico de corioamnionitis histológica se basa con el estudio histopatológico de la placenta que se caracteriza por el hallazgo de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial. Si bien la corioamnionitis se considera como una infección que afecta fundamentalmente a la madre, se sabe que puede involucrar al feto. Se asocia a parto prematuro y morbilidad materna y fetal. Existe una relación directa entre la corioamnionitis histológica y resultados neonatales adversos. (Willoughby & Nelson KB, 2002; Tita & Andrews, 2010).

El pilar diagnóstico de la infección intramniótica es básicamente clínico. Otros métodos utilizados que puedan determinar la respuesta inflamatoria son las mediciones de sustancias proinflamatorias en pruebas serológicas o de líquido amniótico dado por el ingreso de microorganismos a la cavidad. Entre ellas tenemos la proteína C reactiva, recuento leucocitario materno, velocidad de sedimentación y estudios de microbiología entre otros; las cuales pueden identificar diferentes estadios de la enfermedad antes que se produzcan las manifestaciones clínicas.

En el curso de la respuesta inflamatoria se produce en el organismo una alteración importante del equilibrio proteico plasmático. Los reactantes de fase aguda (RFA) pueden definirse como un grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas cuya concentración se modifica en respuesta al estímulo inflamatorio. Se clasifican en dos grandes grupos: proteínas cuya concentración plasmática es superior al nivel basal o RFA positivos y proteínas cuya concentración plasmática disminuye o presentan valores indetectables. Los principales reactantes de fase aguda positivos son la proteína C reactiva (PCR), proteína sérica amiloide A (SAA), haptoglobina, alfa-1-glucoproteína ácida, alfa-1-antitripsina, antitripsina, ceruloplasmina, fibrinógeno y los factores del complemento.

La proteína C – reactiva es un reactante de fase aguda secretado por el hígado en respuesta a la inflamación, inespecífica, pero usada en el diagnóstico de diferentes condiciones inflamatorias, infecciosas y malignas. Se usa en la práctica obstétrica a pesar de la controversia de sus beneficios, particularmente en el diagnóstico temprano de corioamnionitis histológica en ausencia de signos clínicos de infección (Smith et al., 2012; Evans et al., 1980; Romem & Artral, 1984).

La proteína C-reativa es un producto de la reacción hepática de fase aguda a la infección en respuesta a la síntesis de IL-6 sintetizada durante el curso de infección o daño tisular. Las concentraciones séricas de la proteína C-reativa se elevan con rapidez hasta 1000 veces como respuesta a traumatismo o inflamación tisular (Rouse et al., 2004; Yoon et al., 2003).

Se han realizado estudios para cuantificar la PCR como marcador temprano en la detección de corioamnionitis histológica encontrándose resultados no concluyentes al compararlos con otros marcadores.(Yoon et al., 2003).Nowak et al. (1998) reportaron una sensibilidad que oscilaba entre 85-91% y un valor predictivo positivo entre 86-94% determinando distintos puntos de anormalidad en la cuantificación de PCR comparado con la presencia histopatológica de corioamnionitis histológica. Estos investigadores concluyeron que la cuantificación de la PCR en sangre materna era el indicador de corioamnionitis histopatológica y de infección intrauterina más confiable. Sin embargo, se considera un valor de PCR > 12 mg/l como sospechoso de infección. Cuando se considera un valor único según la bibliografía revisada, parece apropiado considerar por lo menos valores de 30mg/dl como punto de corte; y para estimaciones seriadas de PCR, valores de 20 mg/dl parecen predecir infección.

2.3.5 Complicaciones

La corioamnionitis ya sea clínica o histológica se asocia a resultados perinatales adversos donde la morbilidad y la mortalidad neonatal parecen estar inversamente relacionadas con la edad gestacional al momento del parto. La corioamnionitis es una complicación totalmente indeseada y aumenta el riesgo de sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, convulsiones en las primeras 24 horas de vida,

hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (Horvath et al., 2006; Nasef, Shabaan, Schurr, Iaboni, Choudhury & Church, 2013; Miyazaki et al., 2007).

Hay alteraciones en el desarrollo neurológico, la mayoría de los estudios han encontrado que el retraso del desarrollo neurológico y la parálisis cerebral son posibles discapacidades a largo plazo resultantes de la infección intramniótica. Por lo cual, es importante la detección temprana de la infección intraamniótica para disminuir esos riesgos. El riesgo de infección fetal y materna se comporta de manera directamente proporcional al periodo de latencia. (Callahan et al., 2001; Steer & Flint, 1999).

Los riesgos de shock séptico, coagulopatía, o síndrome de distrés respiratorio del adulto relacionado con la corioamnionitis son bajos si el tratamiento con antibióticos de amplio espectro se ha iniciado. Las complicaciones maternas más comunes incluyen alteraciones del trabajo de parto, parto por cesárea, atonía uterina, hemorragia posparto y sepsis. Además, aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como hemorragia, infección del sitio quirúrgico, absceso pélvico, tromboembolismo y endometritis.

2.3.6 Tratamiento

Consiste en la finalización de la gestación y el tratamiento antibiótico intravenoso. La vía de finalización del parto es la cesárea en el caso que no se prevea un parto vaginal en un corto periodo de tiempo. Es conveniente prolongar el tratamiento antibiótico postparto para evitar el riesgo de complicaciones infecciosas como la endometritis.

2.4 Marcos Conceptuales

Coriamnionitis histológica: es el conjunto de cambios inflamatorios que ocurren en la placenta, el cordón umbilical y en las membranas ovulares en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto, caracterizado por la presencia de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en

las membranas ovulares y en la placa corial, la cual es confirmada por estudio histopatológico.

Ruptura prematura de membranas pretérmino: es la ruptura de las membranas ovulares entre las 22 y 36 semanas de gestación.

Nivel de PCR: es un reactante de fase aguda secretado por el hígado en respuesta a la inflamación y es inespecífico. Se consideró el valor más alto de todos los dosajes de proteína C-reactiva en suero expresado en mg/l.

Recuento leucocitario materno: es el recuento de leucocitos en el suero materno. Se consideró el valor más alto de todos los recuentos leucocitarios maternos expresados en cel/mm³.

Periodo de latencia: es el tiempo transcurrido entre la ruptura prematura de membranas ovulares y el momento del parto.

Sospecha clínica de corioamnionitis: infección intraamniótica caracterizado por fiebre materna, irritabilidad uterina, leucocitosis, taquicardia fetal y/o materna, líquido amniótico con mal olor. Se usaran los criterios de Gibbs y Duff para diagnosticar corioamnionitis clínica en base a la presencia de fiebre > 37,8°C y al menos 2 ó más de los siguientes hallazgos: taquicardia fetal (>160 lpm), hipersensibilidad uterina, leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm³), olor fétido del líquido amniótico y taquicardia materna (>100 lpm).

Edad gestacional: se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla. Se expresa en días, semanas o meses completas.

Riesgo social: es la valoración de la usuaria en términos de indicadores socioeconómicos. Permitiendo valorar sus indicadores de calidad de vida y agruparlas según su riesgo social en alto riesgo, mediano riesgo y bajo riesgo social. Se consideró múltiples parámetros como la ocupación de la usuaria, del conyugue, ingreso económico, edad, estado civil, grado de instrucción, carga familiar y la condición del estado de la vivienda.

Paridad: es el número de embarazos de una mujer ha dado a luz, un producto mayor de 20semanas, con un peso mayor de 500mg, mayor de 25cm de talla, vivo o muerto.

Sensibilidad: indica la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar los casos de pacientes realmente enfermos; es la proporción de enfermos correctamente identificados. Es decir, la sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.

Especificidad: Indica la capacidad de una prueba diagnóstica para dar como casos negativos los casos realmente sanos; identifica la proporción de sanos correctamente identificados. Es decir, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

Valor predictivo negativo: es la probabilidad que tiene una persona que ha resultado negativa en la prueba diagnóstica de no tener la enfermedad.

Valor predictivo positivo: es la probabilidad que tiene una persona con la prueba diagnóstica positiva de tener la enfermedad.

Gestante pretérmino: es la gestante que presenta una edad gestacional menor de 37semanas.

Malformaciones fetales: son alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina y que pueden ser alteraciones de órganos, extremidades o sistemas, debido a factores medioambientales, genéticos, deficiencias en la captación de nutrientes, o bien consumo de sustancias nocivas.

CAPÍTULO III: METODOLOGIA

3.1 Variables de estudio

3.1.1 *Variable independiente:*

- **Corioamnionitis histológica**

Definición conceptual: es el conjunto de cambios inflamatorios que ocurre en la placenta, el cordón umbilical y en las membranas ovulares en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto, caracterizado por la presencia de leucocitos polimorfonucleares de origen materno en las membranas ovulares y en la placa corial, la cual es confirmada por estudio histopatológico.

Definición operacional: la confirmación se hizo por estudio histológico.

3.1.2 *Variables dependientes:*

- **Nivel de PCR**

Definición conceptual: La PCR es un reactante de fase aguda secretado por el hígado en respuesta a la inflamación, inespecífica. Se consideró el valor más alto de todos los dosajes de proteína C-reactiva en suero realizado a una paciente con diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino.

Definición operacional: el dosaje de PCR en suero se expresó en mg/L.

- **Recuento leucocitario materno**

Definición conceptual: Es el recuento de leucocitos en el suero materno. Se consideró el valor más alto de todos los recuentos leucocitarios maternos realizado a una paciente con diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino.

Definición operacional: se expresó en cel/mm³

3.1.3 Variables intervinientes:

- **Edad gestacional.**

Definición conceptual: se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla.

Definición operacional: se tomó como criterio de medición en semanas.

- **Riesgo social.**

Definición conceptual: es la valoración de la usuaria en términos de indicadores socioeconómicos, de estar sujeto la usuaria a un riesgo o problema social. Permitiendo valorar sus indicadores de calidad de vida y agruparlas según su riesgo social

Definición operacional: según su riesgo social en alto riesgo, mediano riesgo y bajo riesgo social.

- **Período de latencia.**

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido entre la ruptura prematura de membranas ovulares y el momento del parto.

Definición operacional: como criterio de medición en días.

- **Edad.**

Definición conceptual: es el tiempo de existencia que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.

Definición operacional: se expresó en años.

- **Paridad.**

Definición conceptual: es el número de embarazos de una mujer ha dado a luz, un producto mayor de 20semanas, con un peso mayor de 500mg, mayor de 25cm de talla, vivo o muerto.

Definición operacional: según el número de partos anteriores se clasifica en nulípara (0 hijos), primípara (1 hijo), multípara (2 a 5 hijos) y gran multípara (≥ 6 hijos).

3.2 Hipótesis general

El nivel de proteína C-reactiva es más útil que el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el período comprendido entre enero y junio del 2013.

3.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	CRITERIO DE MEDICION	DIMENSION	VALORES
NIVEL DE PCR	Cuantitativa	Un reactante de fase aguda secretado por el hígado en respuesta a la inflamación	El dosaje de PCR en suero se va expresar en mg/L.	De razón	-	mg/l	Negativo: <5mg/l Positivo: ≥5mg/l	0 a 200mg/l
CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA	Cualitativa	Conjunto de cambios inflamatorios que ocurre en la placenta, el cordón umbilical y en las membranas ovulares en respuesta a la invasión del líquido amniótico por microorganismos procedentes del canal del parto	La confirmación se hizo por estudio histológico.	Nominal	Confirmación al estudio histológico No confirmado	Porcentaje Frecuencia	-	Si No
EDAD GESTACIONAL	Cuantitativa	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla.	Se va a tomar como criterio de medición en semanas	De razón	≥22ss - <37ss	Semanas	22-26ss 27-31ss 32-36ss	22 a 36 semanas
PERÍODO DE LATENCIA	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre la ruptura prematura de membranas ovulares y el momento del parto.	Como criterio de medición en días transcurridos	De razón	-	Días	≤15días 16-30días 31-45días 46-60días	1 a 60días

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	CRITERIO DE MEDICION	DIMENSION	VALORES
PARIDAD	Cualitativa	Es el número de embarazos de una mujer ha dado a luz, un producto mayor de 20semanas, con un peso mayor de 500mg, mayor de 25cm de talla, vivo o muerto.	Es la cantidad de números de hijos que presenta	Nominal	Nulípara Primípara Multípara Gran Multípara	Porcentaje Frecuencia	0 hijos 1hijo 2 a 5 hijos ≥6 hijos	0 a 12
RIESGO SOCIAL	Cualitativa	Es la valoración de la usuaria en términos de indicadores socioeconómicos, de estar sujeto la usuaria a un riesgo o problema social	Utilizan múltiples parámetros como la ocupación de la usuaria, del conyugue, el ingreso económico, la edad, el estado civil, el grado de instrucción, la carga familiar y la condición del estado de la vivienda.	Nominal	Alto riesgo Mediano riesgo Bajo riesgo	Porcentaje Frecuencia	-	-
EDAD	Cuantitativa	Es el tiempo de existencia que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Se va expresar en años.	De razón	≥19años- <48años	años	19-24 años 25-30años 31-36años 37-42años 43-48años	19 a 48 años
RECuento LEUCOCITARIO MATERNO	Cuantitativa	Es el recuento de leucocitos en el suero materno	El recuento de leucocitos en sangre se va a expresar en cel/mm ³	De razón	-	cel/mm ³	Negativo:<15000 cel/mm ³ Positivo:≥ 15000 cel/mm ³	0 a 30,000 cel/mm ³

3.5 Tipo y diseño de investigación

Diseño no experimental.

Tipo: Estudio de validación de prueba diagnóstica, observacional, analítico, prospectivo, comparativo.

3.6 Unidad de análisis

Gestante con rotura prematura de membranas pretérmino entre las 22 – 36 semanas.

3.7 Población

Gestantes que acudieron para atención obstétrica al Instituto Nacional Materno Perinatal con el diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino durante el período comprendido entre enero y junio del 2013 y tuvieron parto institucional.

3.8 Tamaño de la muestra

No fue necesario calcular el tamaño de la muestra a utilizar, ni recurrir a técnicas de muestreo, porque se trabajó con el total de la población durante el período de estudio.

3.8.1 Criterios de inclusión

- a.- Gestantes pretérmino con edad gestacional \geq a 22 semanas y $<$ de 37semanas.
- b.- Ruptura prematura de membranas.
- c.- Fetos únicos.

d.- Historia clínica disponible y con información requerida completa.

3.8.2 Criterios de exclusión

a.- Diagnóstico prenatal de malformaciones fetales.

b.- Edad gestacional menor de 22 semanas y \geq de 37semanas.

c.- Historia clínica no disponible y/o con información requerida incompleta.

d.- Presencia de interurrencias infecciosas (urinarias, respiratorias y/o cualquier otro foco).

3.9 Técnicas de recolección de datos

La técnica que se utilizó para la obtención de los datos fue el análisis documental donde se realizó la revisión de fuente secundaria (historia clínica materna e informe anatomopatológico) por lo cual se utilizó la ficha de recolección de datos que se muestra en el anexo 1. El instrumento de recolección de datos fue validado por juicio de expertos que se muestra en el Anexo 2.

Se gestionó la autorización de la Dirección del Instituto Nacional Materno Perinatal. La recolección de información se realizó de acuerdo al Cronograma de Actividades entre los meses de enero y junio del año 2013 y fue hecha por el propio investigador. Se identificó a las pacientes según los criterios de inclusión y se realizó la recolección de datos registrando datos sociodemográficos y epidemiológicos. Se verificó en las historias clínicas los valores de la PCR en suero y el recuento leucocitario materno que se realizó cada 48 horas como parte del manejo de la rotura prematura de membranas pretérmino según las Guías clínicas y de procedimientos para la Atención Obstétrica vigente en la institución, donde se consignó el valor más alto de todos. El método analítico que usa el Instituto para determinar la PCR es el inmunoturbidímetro.

3.10 Análisis e interpretación de la información

Los datos se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa *IBM SPSS Statistics 19* considerando todas las variables e indicadores. El análisis estadístico descriptivo y analítico se realizó con el mismo paquete estadístico. Para las variables cuantitativas: Nivel de PCR, recuento leucocitario materno, edad gestacional y período de latencia, se determinó medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Además, para el valor de PCR y recuento leucocitario materno se determinó los percentiles 90^{mo}, 75^{to}, 50^{mo}, 25^{to}, 10^{mo}, 5^{to} y se construyó el histograma con curva de distribución normal. Para demostrar la normalidad de la distribución se utilizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Para las variables cualitativas: corioamnionitis histológica, tratamiento antibiótico al ingreso, y signos de corioamnionitis clínica al ingreso; se determinó frecuencias y porcentajes. Para demostrar asociación entre la variable cuantitativa valor de PCR, el recuento leucocitario materno y la presencia de corioamnionitis histológica, se usó la prueba estadística paramétrica de *T de student* y el análisis de regresión logística para evaluar la relación entre corioamnionitis y los valores de PCR y el recuento leucocitario. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Se calculó los índices diagnósticos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PCR y del recuento leucocitario para predecir corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino. Se usó la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) o curva de operación característica del receptor para determinar el punto de corte óptimo de los valores de PCR y del recuento leucocitario por encima del cual se puede predecir riesgo de corioamnionitis histológica.

3.11 Ética de la investigación

No hubo riesgos para las pacientes del estudio porque se realizó un análisis documental, no se realizó procedimientos a las pacientes. Por lo cual no se necesitó de consentimiento informado.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

La incidencia de corioamnionitis histológica en el estudio fue 76,3% (71/93). (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. Corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de

membranas pretérmino.		
	N	%
Si	71	76,3
No	22	23,7
Total	93	100

Fuente. Propia.

La edad promedio de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 29,02 años con una desviación estándar de $\pm 6,66$ años y siguió una distribución normal, siendo más frecuente en el grupo de 25 a 30 años (31,18%). (Ver Cuadro 2.1; 2.2).

Cuadro 2.1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad.

	Promedio	+/- D.E.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Edad	29,02	6,663	26	19	45	28

Fuente. Propia.

Cuadro 2.2. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad.

EDAD	N	%
19-24	27	29,03
25-30	29	31,18
31-36	20	21,51
37-42	16	17,20
43-48	1	1,08
Total	93	100

Fuente. Propia.

No se observó diferencia estadística significativa ($p=0,801$; prueba T de student) entre la edad de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino y corioamnionitis histológica (28,85 años con una D.E +/- 6,756 años) y aquellas sin corioamnionitis histológica (29,59 años con una D.E. +/- 6,471 años).

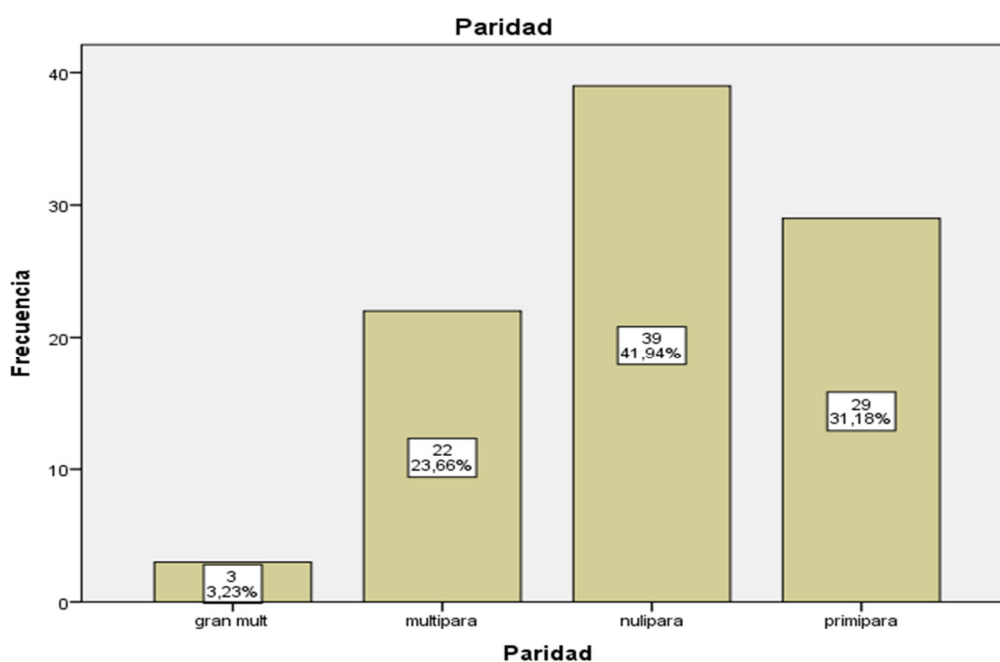
En las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue más frecuente el riesgo social mediano (69,9%). (Ver cuadro 3). No se observó diferencia estadística significativa ($p=0,841$; Chi-cuadrado) entre el riesgo social de las pacientes con corioamnionitis histológica y aquellas sin corioamnionitis histológica.

Cuadro 3. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según riesgo social.

Riesgo social	N	%
Bajo	0	0
Mediano	65	69,9
Alto	28	30,1
Total	93	100

Fuente. Propia.

La mayoría de pacientes fueron nulíparas (41,94%). (Ver figura 1). No se observó diferencia estadística significativa ($p=0,455$; Chi-cuadrado) entre la paridad de pacientes con corioamnionitis histológica y aquellas sin corioamnionitis histológica.



Fuente. Propia

Figura 1. Paridad en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

La media de la edad gestacional al momento de la ruptura prematura de membranas pretérmino fue 29,28 \pm 3,39 semanas, siendo más frecuente (51,61%) en el grupo de 27-31 semanas), presentando una distribución normal. (Ver cuadros 4.1 y 4.2). No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,987$; prueba T de student) entre la edad gestacional de pacientes con corioamnionitis histológica (28,76 \pm 3,26 años) y aquellas sin corioamnionitis histológica (30,95 \pm 3,31 años).

Cuadro 4.1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad gestacional

	Promedio	+/- D.E.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Edad gestacional	29,28	3,392	14	22	36	29

Fuente. Propia

Cuadro 4.2. Grupos etáreos de gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según edad gestacional

Edad gestacional	N	%
22-26	19	20,43
27-31	48	51,61
32-36	26	27,96
Total	93	100

Fuente. Propia.

El periodo de latencia promedio en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue de 12,55 \pm 10,98 días, presentándose con más frecuencia

dentro de los 15 días (74%) y siguió una distribución normal. (Ver Cuadros 5.1 y 5.2). No se observó diferencia estadística significativa ($p= 0,731$; prueba T de student) entre el periodo de latencia de pacientes con corioamnionitis histológica ($12,32 \pm 10,17$ días) y aquellas sin corioamnionitis histológica ($13,27 \pm 10,63$ días).

Cuadro 5.1. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según periodo de latencia.

	Promedio	+/- D.E.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Periodo de latencia (horas)	12,55	10,987	58	2	60	7

Fuente. Propia.

Cuadro 5.2. Gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino según periodo de latencia.

Periodo de latencia	N	%
≤ 15 días	69	74,19
16-30	16	17,20
31-45	3	3,23
46-60	5	5,38
Total	93	100

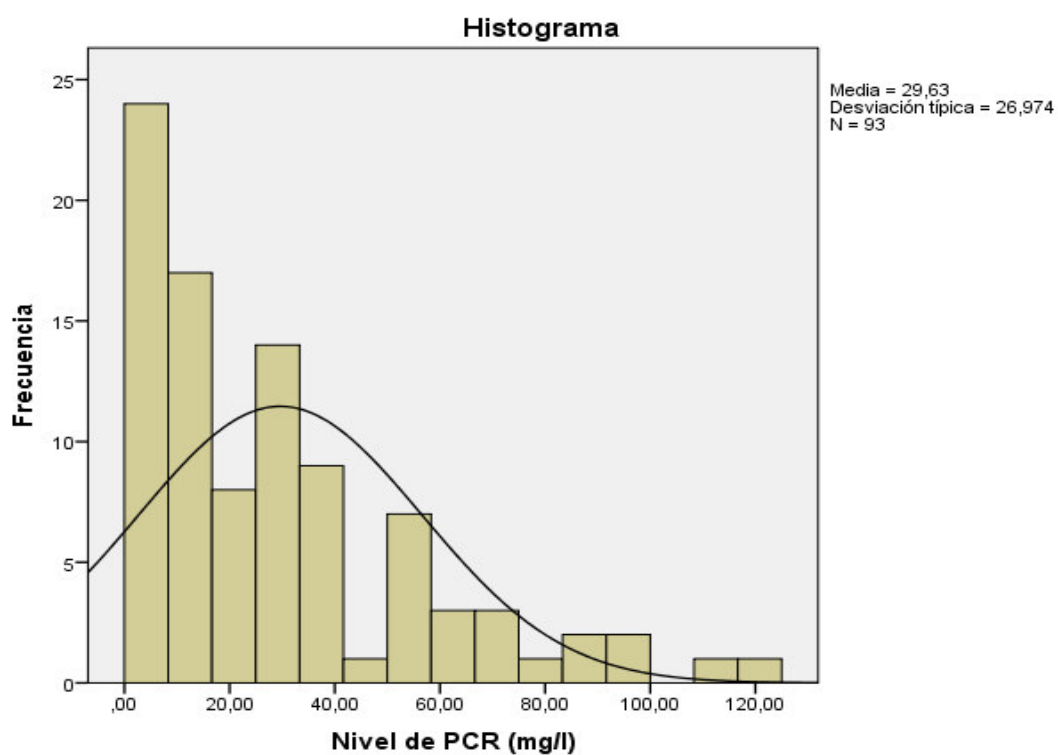
Fuente. Propia.

La media de nivel de PCR en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue $29,63 \pm 26,97$ mg/l y no siguió una distribución normal. (Ver cuadro 6.1 y figura 2). Los percentiles 5^{to}, 10^{mo}, 25^{to}, 50^{mo}, 75^{to}, 90^{mo} fueron 0,44; 3,48; 7,90; 19,20; 40,44 y 68,84 mg/l; respectivamente. (Ver cuadro 6.2).

Cuadro 6.1. Nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino

	Promedio	+/- D.E.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Nivel de PCR	29,63	26,974	120,80	0,00	120,80	19,20

Fuente. Propia.



Fuente .Propia.

Figura 2. Histograma del nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

Cuadro 6.2. Nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino en percentiles.

Percentiles	Valor de PCR (mg/l)
5	0,44
10	3,48
25	7,90
50	19,20
75	40,44
90	68,84

Fuente .Propia.

Se observó diferencia altamente significativa ($p=0,00$; prueba T de student) entre el nivel de PCR en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino que desarrollaron corioamnionitis histológica ($35,89 \pm 3,25$ mg/l) y aquellas sin corioamnionitis histológica ($9,41 \pm 2,35$ mg/l). Los índices diagnósticos del nivel de PCR en la predicción de corioamnionitis histológica se muestran en el cuadro 6.3 y cuadro 6.4.

Cuadro 6.3. Tabla de contingencia: Coriamnionitis histológica vs Nivel de PCR.

		Coriamnionitis histológica		Total
		No	Si	
PCR	<5 (negativo)	10	1	11
	≥(positivo)	12	70	82
Total		22	71	93

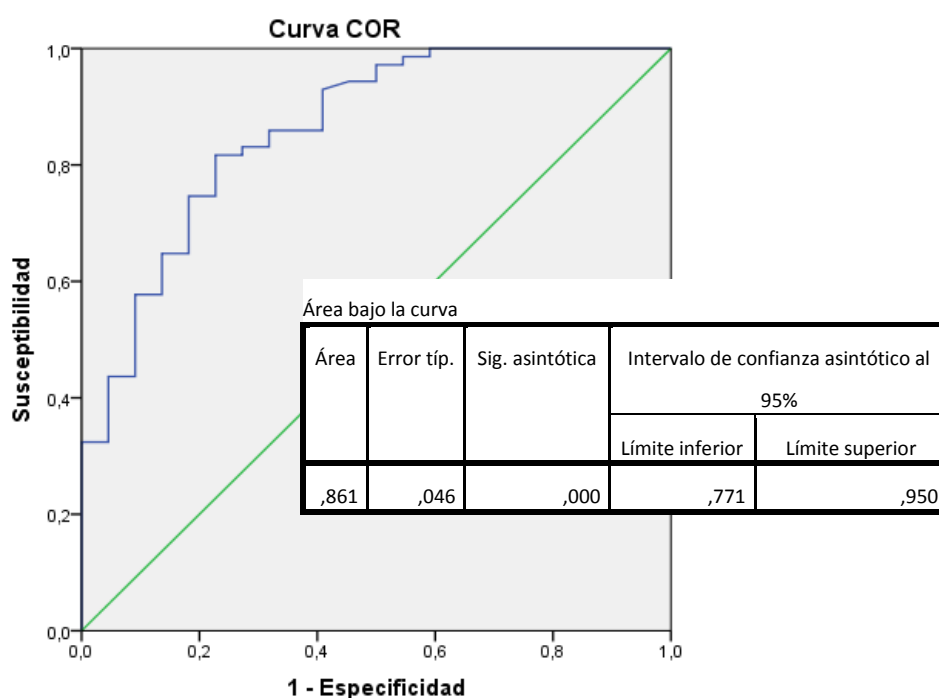
Fuente. Propia *P= 0,000 (Chi cuadrado).

Cuadro 6.4. Índices diagnósticos del nivel de PCR en la corioamnionitis histológica.

PCR	Corioamnionitis histológica
Sensibilidad (%)	98,59
Especificidad (%)	45,45
Valor predictivo positivo (%)	85,37
Valor predictivo negativo (%)	90,91

Fuente. Propia.

La curva receptor operador para el nivel de PCR en la predicción de corioamnionitis histológica fue estadísticamente significativa ($p=0,000$), con un área bajo la curva de 0,861 que está dentro del intervalo de confianza al 95%. Se estableció que el punto de corte para predecir el riesgo de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 12,45mg/l. (Ver figura 3).



Fuente. Propia.

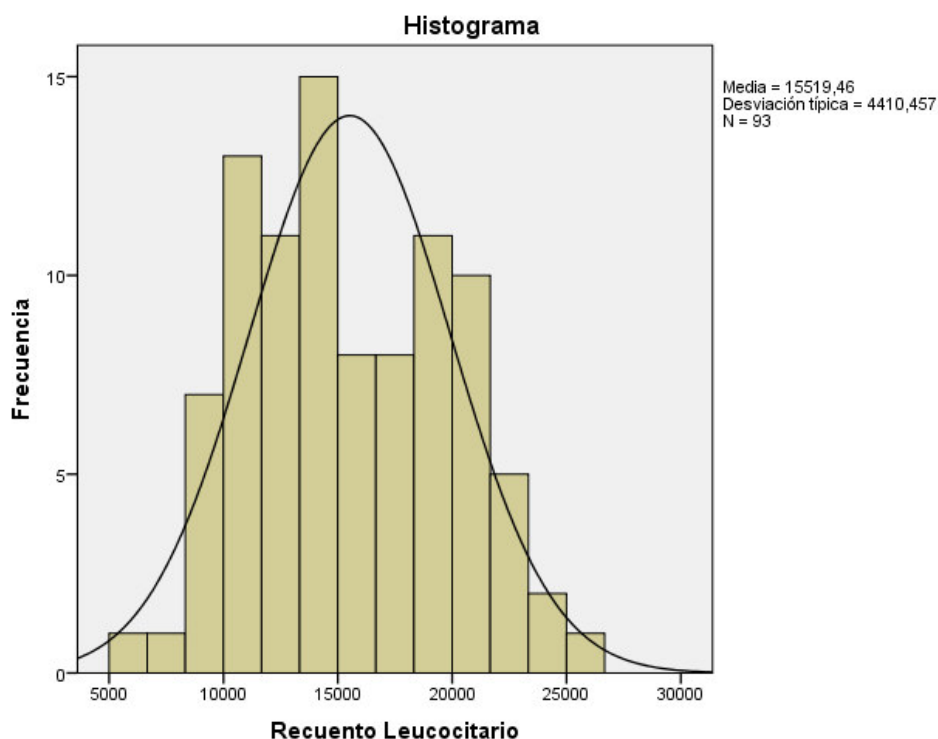
Figura 3. Curva receptor operador para el nivel de PCR en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

La media del recuento leucocitario en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 15519,46 \pm 4410,457 cel/mm³ y siguió una distribución normal. (Ver cuadro 7.1 y figura 4). Los percentiles 5^{to}, 10^{mo}, 25^{to}, 50^{mo}, 75^{to}, 90^{mo} fueron 8993; 10136; 11840; 14870; 19330 y 21456 cel/mm³ respectivamente. (Ver cuadro 7.2).

Cuadro 7.1. Recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

	Promedio	+/- D.E.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Recuento						
leucocitario	15519,46	4410,457	19990	6160	26150	14870

Fuente. Propia.



Fuente. Propia.

Figura 4. Histograma del recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.

Cuadro 7.2. Recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino en percentiles

Percentiles	Recuento leucocitario
5	8993
10	10136
25	11840
50	14870
75	19330
90	21456

Fuente. Propia.

No se observó diferencia significativa ($p=0,790$; prueba T de student) entre el recuento leucocitario de gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino que desarrollaron corioamnionitis histológica ($16296,48 \pm 4212,167 \text{ cel/mm}^3$) y aquellas sin corioamnionitis histológica ($13011 \pm 4177,161 \text{ cel/mm}^3$).

Los índices diagnósticos del recuento leucocitario en la predicción de corioamnionitis histológica se muestran en el cuadro 7.3 y cuadro 7.4.

Cuadro 7.3. Tabla de contingencia: Corioamnionitis histológica vs recuento leucocitario

		Coriamnionitis histológica		Total
		No	Si	
Recuento	< 15000 (negativo)	14	34	48
leucocitario	≥ 15000 (positivo)	8	37	45
Total		22	71	93

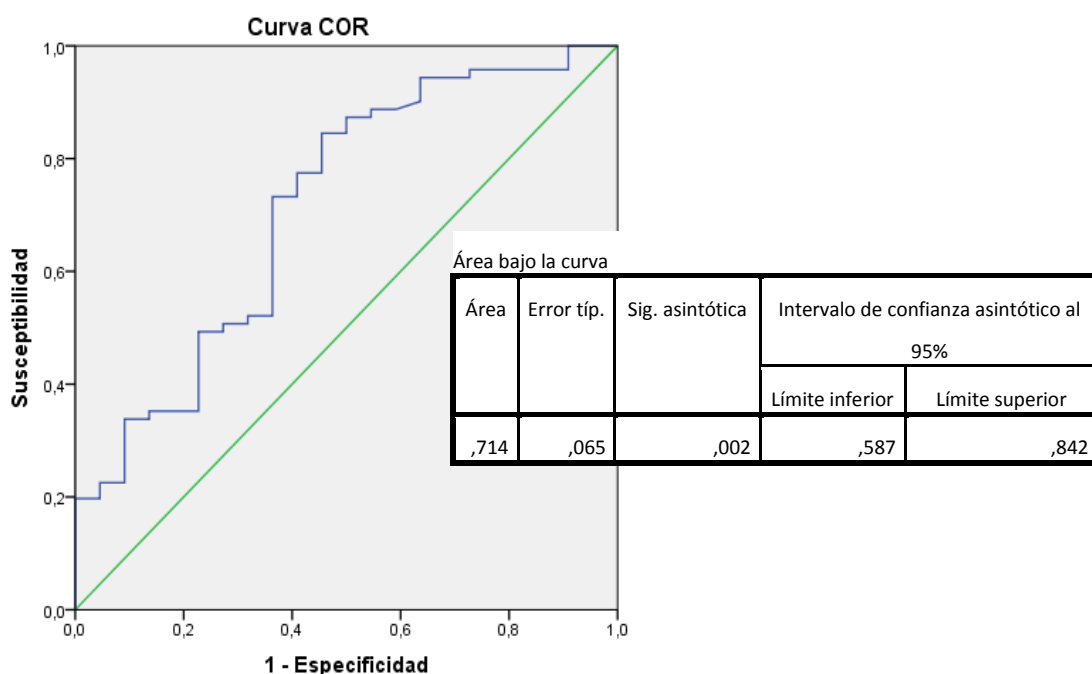
Fuente. Propia. * $P=0,197$ (Chi cuadrado).

Cuadro 7.4. Índice diagnóstico del recuento leucocitario en la corioamnionitis histológica.

Recuento leucocitario	Corioamnionitis histológica
Sensibilidad (%)	52,11
Especificidad (%)	63,63
Valor predictivo positivo (%)	82,22
Valor predictivo negativo (%)	29,17

Fuente. Propia.

La curva receptor operador para el recuento leucocitario en la predicción de corioamnionitis histológica fue estadísticamente significativa ($p=0,002$), con un área bajo la curva de 0,714 que está dentro del intervalo de confianza al 95%.. Se estableció que el punto de corte para predecir el riesgo de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 13490 cel/mm³. (Ver figura 5).



Fuente. Propia.

Figura 5. Curva receptor operador para el recuento leucocitario en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino.

4.2 DISCUSIÓN

En el Instituto Nacional Materno Perinatal por su alto nivel de resolución, se observa con frecuencia casos de ruptura prematura de membranas pretérmino, la misma que se presenta en un tercio de los partos prematuros y cuando ocurre antes de las 32 semanas se asocia con alta morbilidad perinatal, pues aumenta el riesgo de invasión microbiana de la cavidad amniótica y de infección intrauterina, asociándose con complicaciones como sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, bronconeumonía y parálisis cerebral. (Willoughby & Nelson, 2002; Athinaet al., 2014). Por ello es importante la predicción de corioamnionitis histológica en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino. En el presente estudio el nivel de proteína C-reactiva fue más confiable que el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en las gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino

No existe consenso entre los clínicos respecto si el patrón de oro para el diagnóstico de corioamnionitis debe ser clínico o histológico. Existen muy pocas investigaciones sobre el nivel de la proteína C-reactiva y el recuento leucocitario como marcadores tempranos en la predicción de corioamnionitis histológica en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino. Para el presente estudio se eligió estudiar la corioamnionitis histológica por su fuerte asociación con la infección de la membrana corioamniótica y el parto pretérmino, además del gran impacto desfavorable en la salud del recién nacido prematuro.

La alta incidencia de corioamnionitis histológica encontrada en el estudio (76,3%), fue mayor que la de reportes previos (8,5-68%) (Wiwanitkit et al., 2005; Hawrylyshyn et al., 1983; Moraes et al., 2008; Romen et al., 1984; Xie et al., 2012; Popowski et al., 2011; Afsaneh et al., 2012). Esta diferencia podría deberse debido a que la población de gestantes que atiende el instituto como centro de referencia a nivel nacional constituye una población homogénea, caracterizada por haber recibido tratamiento en sus establecimientos de origen, el mismo que puede enmascarar las manifestaciones clínicas.

La media de la edad de las gestantes en el estudio fue 29,02, similar a las edades reportadas por otros autores que varían entre 24 – 30 años, siendo más frecuente el grupo de 25 a 30 años. (Rouse et al., 2004; Moraes et al., 2008; Popowski et al., 2011).

Se observó con más frecuencia corioamnionitis histológica en las gestantes con riesgo social mediano y nulíparas, lo cual coincide con estudios previos. (Rouse et al., 2004; Popowski et al., 2011).

La media de la edad gestacional de las pacientes estudiadas fue 29,28 semanas, siendo más frecuente el grupo de 27-31 semanas, similar a lo reportado por la mayoría de autores. (Evans et al., 1980; Hawrylyshyn et al., 1983; Romen et al., 1984; Xie et al., 2012; Rincón et al., 2010; Afsaneh et al., 2012; Bańkowska et al., 2003; Nowak et al., 1998).

La media del periodo de latencia en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 12,55 días, ocurriendo el parto con más frecuencia dentro de los 15 días de la rotura de las membranas. En la bibliografía consultada no se encontró reportes en relación a este punto.

Se encontró una amplia variación del nivel de proteína C reactiva (0 – 120,80 mg/l) para el diagnóstico de corioamnionitis concordando con lo descrito en investigaciones previas, que reportaron una media de 29,63 +- 26,97 mg/l. (Hawrylyshyn et al., 1983; Moraes et al., 2008; Rouse et al., 2004; Wiwanitkit et al., 2005; Xiet et al., 2012; Romem&Artal, 1984; Trochez et al., 2007; Nowak et al., 1998). Existió asociación significativa entre el nivel de PCR y la corioamnionitis histológica.

La alta sensibilidad del nivel de PCR encontrada en el estudio (98,59%) fue mayor que la de reportes previos (27-88%) (Sereepapong et al., 2001; Teichmann et al., 1990); Wiwanitkit, 2005; Nowak et al., 1998; Popowski et al., 2011; Bańkowska et al., 2003; Hawrylyshyn et al., 1983). Esto se podría explicar porque las pacientes que

llegan a la institución con frecuencia han sido manejadas en otro hospital o acuden al instituto varios días después de ocurrida la ruptura prematura de membranas y como se sabe la proteína C- reactiva es altamente sensible.

La especificidad del nivel de PCR en el presente estudio (45,45%) fue baja y menor a lo reportado en otros trabajos (47-96%) (Sereepapong et al., 2001; Nowak et al., 1998; Teichmann et al., 1990; Wiwanitkit, 2005); Popowski et al., 2011; Bańkowska et al., 2003; Hawrylyshyn et al., 1983). Sin embargo, se observó altos porcentajes del valor predictivo positivo (85,37%) y valor predictivo negativo (90, 91%), cifras mayores a lo reportado por otros trabajos. (Wiwanitkit et al., 2005; Popowski et al., 2011; Bańkowska et al., 2003; Nowak et al., 1998), lo cual evidenció que los niveles elevados de la proteína C-reativa tenían una buena predicción en la detección corioamnionitis histológica.

La curva receptor operador para el nivel de proteína C-reativa en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el estudio fue estadísticamente significativa con un área bajo la curva de 0,861 ($p=0,00$ IC 95% 0,771-0,950); por lo que se consideró que tiene una buena capacidad predictiva, siendo mayor al 0,62 reportado por Popowski et al. (2011) y al 0,42 observado por Afsaneh et al. (2012). Además, el punto de corte del nivel de proteína C-reativa que predice el desarrollo de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el estudio fue de 12,45 mg/l, el mismo que se encuentra dentro del rango de 5 – 40 mg/l reportado en otras investigaciones. (Sereepapong et al., 2001; Hawrylyshyn et al., 1983; Trochez et al., 2007; Bańkowska et al., 2003; Nowak et al., 1998; Popowski et al., 2011; Hawrylyshyn et al., 1983; Yoon et al., 1996).

Se encontró una amplia variación en el recuento leucocitario (6160 – 26150 cel/mm³), concordando con lo descrito en investigaciones previas, que reportan medias entre 15519,46 +- 4410,457 cel/mm³. (Sereepapong et al., 2001; Bańkowska et al., 2003; Yoon et al., 1996; Nowak et al., 1998). No se observó diferencia significativa entre el recuento leucocitario en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino y la corioamnionitis histológica.

La sensibilidad del recuento leucocitario en el estudio fue 52,11%, menor al 60% encontrado por Sereepapong et al. (2001), pero mayor al 27% publicado por Bańkowska et al. (2003). La especificidad del presente estudio fue 63,63%, valor parecido al 63% de Sereepapong et al. (2001) y al 66,7% del trabajo de Bańkowska et al. (2003). El valor predictivo positivo fue 82,22% y el valor predictivo negativo 29,17%. Una de las explicaciones más razonables de esta variación sería el efecto del uso previo de antibióticos, lo cual podría enmascarar el cuadro.

La curva receptor para el recuento leucocitario en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino en el estudio fue significativo con un área bajo la curva de 0,714 ($p=0,002$ IC 95% 0,587- 0,842); por lo que se consideró una prueba con regular capacidad predictiva, siendo mayor al 0,46 del trabajo de Afsaneh et al. (2012). El punto de corte del recuento leucocitario que predice el desarrollo de corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue 13490 cel/mm³, menor a los 15000 cel/mm³ de Sereepapong et al. (2001), pero mayor a los 13 000 cel/mm³ de Yoon et al. (1996).

De los dos marcadores estudiados para la predicción de corioamnionitis histológica en la presente investigación, el nivel de proteína C-reactiva fue más confiable que el recuento leucocitario. Por lo tanto, su uso podría ser beneficioso en el manejo selectivo de las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérminos para la detección de infección, sugiriendo investigaciones futuras con poblaciones mayores y de mayor rigor metodológico.

Dentro de las limitaciones del estudio se ha visto que las pacientes que ingresan al hospital con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas pretérmino, muchas veces vienen ya con un manejo médico de otro hospital, y en otras ocasiones ingresan después de varios días de la ruptura prematura de membranas, pudiéndose así enmascararse el cuadro clínico por el uso previo de antibióticos a pesar de haberse descartado otros focos infecciosos, todo lo que podría tener un impacto en los niveles de la proteína C-reactiva y del recuento leucocitario. Otra limitación sería

la cantidad de pacientes estudiadas, recomendándose una investigación futura con una población mayor en un periodo largo.

CAPITULÓ V: CONCLUSIONES

1. El nivel de proteína C-reactiva fue más útil que el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino.
2. La incidencia de coriamnionitis histológica en las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino fue alta.
3. La población estudiada de gestantes con ruptura prematura de membranas pretérminos se caracterizó por ser frecuente entre 25 a 30 años, riesgo social mediano, nulíparas, edad gestacional entre 27 a 31 semanas y periodo de latencia de 15 días a menos.
4. El nivel de proteína C-reactiva de 12,45mg/l se identificó como punto de corte para predecir corioamnionitis histológica en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino, a diferencia del recuento leucocitario que fue de 13490 cel/mm³.
5. Las gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino manejadas en otro hospital como aquellas que acuden al instituto varios días después de ocurrida la ruptura prematura de membranas podrían tener un impacto en la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores estudiados.

CAPITULO VI: RECOMENDACIONES

1. Debido a la alta incidencia de corioamnionitis histológica en las pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino, debe realizarse estudios prospectivos a largo plazo, para determinar de una forma más apropiada parámetros estándar de la proteína C-reactiva y del recuento leucocitario en la detección de la infección.
2. El valor diagnóstico de dichos marcadores en la predicción de corioamnionitis histológica tanto de la proteína C-reactiva como del recuento leucocitario materno tienen que ser evaluados en el contexto de las situaciones clínicas individuales conjuntamente con otros predictores clínicos teniendo en cuenta los riesgos significativos de intervenir o no frente a un caso falso positivo o falso negativo; respectivamente.
3. Debido a las limitaciones que hemos encontrado en el estudio que podrían influir en los índices diagnósticos de los marcadores utilizados en la predicción de corioamnionitis histológica se recomienda para investigaciones futuras contar con poblaciones mayores homogéneas y con mayor rigor metodológico.

CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asrat, T. (2001). Intra-amniotic infection in patients with preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology, detection, and management. *Clinics in Perinatology*, 28, 735–751.
- Afsaneh, A., Siamak, N., Yekta, S., & Yeganeh, S. (2012). Chorioamnionitis and diagnostic Value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and White blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 15, 454-458.
- Athina, P., Douglas, E., Seetha, S., Barbara, J., Bell, M.D., Laptook, M.D.,... Higgins, M.D. (2014). Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes among Extremely Low-Gestational-Age Neonates. *JAMA Pediatrics*, 168, 137–147.
- Bańkowska, E., Leibschang, J., & Pawłowska, A. (2003). Usefulness of determination of granulocyte elastase plasma level, C - reactive protein and white blood cell count in prediction of intrauterine infection in pregnant women after PROM. *Ginekologia Polska*, 74, 1037-43.
- Been, J., Vanterpool, S., Rooij, J., Rours, I., Kornelisse, R., Van Dogen, M.,... Boris, W. (2012). A Clinical Prediction Rule for Histological Chorioamnionitis in Preterm Newborns. *PLoS ONE*, 7, e46217.
- Callahan, T., Caughey, A., & Heffner, L. (2001). Blueprints in obstetrics and gynecology. (2^a ed.). Massachusetts: Blackwell Science.
- Czikk, M.J., Carthy, F.P., & Murphy, K.E. (2011). Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 1304–1311.

- Erdemir, G., Kultursay., Calkavur, S.,&Zekiolu, O. (2013). Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatrics and Neonatology*, 54, 267-74.
- Evans, M., Hajj, S., Devoe, L., Angerman, N.,&Moawad, A. (1980). C reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 138, 648 – 652.
- Faneite, P., Rivera, C., Amato, R.,&Faneite, J. (2010). Corioamnionitis. Repercusión perinatal. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 70, 233-239.
- Francia, C., Galiano, J., &Madail, A. (2013). Corioamnionitis subclínica: correlación histológica microbiológica y morbilidad neonatal. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 73, 25-32.
- García de la Torre., Delgado, R.,& Gonzales, C. (2014). Frecuencia de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas. *Ginecología y Obstetricia de México*, 82,791-795.
- Garland, S.M., Chuileannain, F., Satzke, C.,& Robins-Browne, R. (2002). Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 57,169–183.
- Gibbs, R.,&Duff, P. (1991). Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 164, 1317 –1326.
- Gonzales, M.J.,Lailla, J.M., Gonzales, E.F., & Gonzales, B.E. (2006). *Obstetricia*. (5ª.ed.).España: Masson.
- Hawrylyshyn , P., Bernstein, P., Milligan, J.E.,& Soldin, S. (1983). Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 147, 240-246.
- Hecht , J.L., Fichorova, R.N., Tang, V.F., Allred, E.N., McElrath, T.F.,&Leviton, A. (2011). Relationship Between Neonatal Blood Protein Concentrations and Placenta Histologic Characteristics in Extremely Low GA Newborns. *Pediatric Research*, 69(1), 68-73.
- Hendson, L., Russell, L.,&Robertson, C. (2011). Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics*, 158,397–402.

- Horváth, B., Grasselly, M., Turay, A., & Hegedüs, A. (2006). Histologic chorioamnionitis is associated with cerebral palsy. *Orvosi Hetilap*, 147, 211 – 216.
- Howman, R., Charles, A., Jacques, A., Doherty, D., Simmer, K., Strunk, T.,... Burgner, D. (2012). Inflammatory and haematological markers in the maternal, umbilical cord and infant circulation in histological chorioamnionitis. *PlosOne*, 7(12).
- Instituto Nacional Materno Perinatal. (2010). Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos en Obstetricia y Perinatología. Lima: INMP.
- Mark, S., Croughan-Minihan, M., & Kilpatrick, S. (2000). Chorioamnionitis and uterine function. *Obstetrics and Gynecology*, 95, 909-912.
- Miyazaki, K., Furuhashi, M., Matsuo, K., Minami, K., Yoshida, K., & Kuno, N. (2007). Impact of subclinical chorioamnionitis on maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 86, 191-197.
- Moraes, C., Cancela, J., Repetto, M., Gutierrez, C., Fiol, V., Piriz, G., ... Bustos, R. (2008). Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Revista Chilena de Pediatría*, 79, 98-104.
- Nasef, N., Shabaan, A.E., Schurr, P., Iaboni, D., Choudhury, J., Church, P., & Dunn, M.S. (2013). Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *American Journal of Perinatology*, 30, 59-68.
- Nowak, M., Oszukowski, P., Szpakowski, M., Malinowski, A., & Maciolek-Blewniewska, G. (1998). Intrauterine infections. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes. *Ginekologia Polska*, 69, 615-622.
- Park, C., Moon, K., Park, J., Jun, J., Romero, R., & Yoon, B. (2009). The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta*, 30, 56–61.
- Park, H., Romero, R., & Lee, S. (2010). Histologic Chorioamnionitis More Common after Spontaneous Labor than after Induced Labor at Term. *Placenta*, 31, 792-795.

- Perrone, G., Anceschi, M., Capri, O., Galoppi, P., Pizzulo, S., Buccheri, M.,... Brunelli, R. (2012). Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 74, 95-9.
- Popowski, T., Goffinet, F., Batteux, F., Maillard, F., & Kayem G. (2011). Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. *GynecologieObstetrique and Fertilité*, 39, 302 – 308.
- Popowski, T., Goffinet, F., Maillard, F., Schmitz, T., Leroy, S., & Kayem, G. (2011). Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BioMed Central Pregnancy and Childbirth*, 11, 26-29.
- Rincon, R., Fernando, M., Marta, S., Félix, O., & Antonio, G. (2010). Corioamnionitis histológica y Morbimortalidad Neonatal: Aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Revista Chilena de Pediatría*, 75, 172-178.
- Romem, Y., & Artal, R. (1984). C reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 150, 546 – 550.
- Rouse, D., Landon, M., & Leveno, K. (2004). The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration and relationship to outcomes. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 191, 211- 216.
- Sereepapong, W., Limpongsanurak, S., Triratanachat, S., Wannakrairot, P., Charuruks, N., & Krailadsiri, P. (2001). The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 84, S360-366.
- Smith, E., Muller, L., Sartorius, J.A., Blanca, D.R., & Maslow, C. (2012). C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis. *Journal of the American Osteopathic Association*, 112, 660-4.
- Steer, P., & Flint, C. (1999). ABC of labour care: preterm labour and premature rupture of membranes. *British Medical Journal*, 318, 1059-62.

- Teichmann, A., Arendt, P., & Speer, C. (1990). Premature rupture of the membranes and amniotic infections—the significance of laboratory tests. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 34, 217–22.
- Tita, A. T., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clinics in Perinatology*, 37, 339–354.
- Trochez-Martinez, R., Smith, P., & Lamont, R. (2007). Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114, 796–801.
- Van de Laar, R., Oei, S., Willekes, C., Weiner, C., & Mol, B. (2009). Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 147, 124–129.
- Wiwanitkit, V. (2005). Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: An appraisal. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 13, 179–81.
- Willoughby, R., & Nelson, K. (2002). Chorioamnionitis and brain injury. *Clinics in Perinatology*, 29, 603–621.
- Xie, A., Di, X., Chen, X., Hu, Y., & Wang, Y. (2012). Factors and neonatal outcomes associated with histologic chorioamnionitis after premature rupture of membranes in the preterms. *Zhonghua Fu Chan ke Za Zhi*, 47, 105–109.
- Yoon, B., Romero, R., Shim, J., Shim, S., Kim, C., & Jun, J. (2003). C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*, 14, 85–90.
- Yoon, B., Jun, J., Park, K., Syn, H., Gomez, R., & Romero, R. (1996). Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology*, 88, 1034–1040.
- Zanardo, V., Peruzzetto, C., Trevisanuto, D., Cavallin, F., Vedovato, S., Straface, G., & Chiarelli, S. (2012). Relationship between the neonatal white blood cell

count and histologic chorioamnionitis in preterm newborns. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25, 2769-72.

CAPITULO VIII: ANEXOS

Anexos

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

FICHA N°.....

H.C. N°

I.- FILIACION:

Edad:.....años.

Riesgo social:

- 1) Bajo
- 2) Mediano
- 3) Alto

Paridad:

- 1) Nulípara ()
- 2) Primípara ()
- 3) Multípara ()
- 4) Gran multípara ()

II.- Corioamnionitis histológica: SI () NO ()

III.- VARIABLES EN ESTUDIO:

- 1) Nivel de PCR:.....mg/l.
- 2) Recuento leucocitario materno:cel/mm³.
- 3) Edad gestacional: Semanas.
- 4) Período de latencia: días

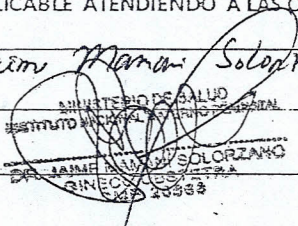
**ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR
JUICIO DE EXPERTOS**

CRITERIOS A EVALUAR											OBSERVACIONES	
ITEMS	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	SINO		SI NO		SI	NO	SI	NO	SI	NO		
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
ASPECTOS GENERALES									SI	NO		
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario												
Los ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación												
Los ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial												
El número de ítemes es suficiente para recoger la información , en caso de ser negativa su respuesta ,sugiera los ítemes a añadir												
VALIDEZ												
APLICABLE										NO APLICABLE		
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
VALIDADO POR						C.I.					FECHA:	
FIRMA						TELEFONO					EMAIL	

ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR JUICIO DE EXPERTOS

CRITERIOS A EVALUAR											OBSERVACIONES	
ITEMS	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
ASPECTOS GENERALES										SI	NO	*****
Instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario										✓		
Los ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación.										✓		
Los ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial										✓		
Número de ítemes es suficiente para recoger la información, en caso de ser negativa respuesta, sugiera los ítemes a añadir										✓		
VALIDEZ												
APLICABLE						NO APLICABLE						
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
VALIDADO POR: <i>Dr. Ramos Godoy</i>						C.I.			FECHA: 10-05-13			
MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL MATRINO PERINATAL						TELEFONO: 999017615			EMAIL			
Firma: <i>Dr. Ramos Godoy</i> Dr. Ramos Godoy MEDICO ASISTENTE GINECO-OBSTETRA C.M.P. 22247 R.N.E. 11116												

ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR JUICIO DE EXPERTOS

CRITERIOS A EVALUAR											OBSERVACIONES
ITEMS	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
	✓		✓			✓	✓		✓		
ASPECTOS GENERALES									SI	NO	*****
Instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario									✓		
Ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación.									✓		
Ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial									✓		
Número de ítemes es suficiente para recoger la información, en caso de ser negativa respuesta, sugiera los ítemes a añadir									✓		
VALIDEZ											
APLICABLE			✓			NO APLICABLE					
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES											
DADO POR <i>Jaime Maman Solorzano</i>						C.I.			FECHA: 07-05-13		
MA 						TELEFONO 999437922			EMAIL <i>jaime63@gmail.com</i>		

ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR JUICIO DE EXPERTOS

CRITERIOS A EVALUAR											OBSERVACIONES
ITEMS	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—
	✓		✓			✓	✓		✓		—

ASPECTOS GENERALES									SI	NO	*****
Instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario									✓		
Ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación									✓		
Ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial									✓		
Número de ítemes es suficiente para recoger la información, en caso de ser negativa respuesta, sugiera los ítemes a añadir									✓		

VALIDEZ

APLICABLE	✓	NO APLICABLE	
-----------	---	--------------	--

APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES

DADO POR	JUAN OBANDO RODRIGUEZ	C.I.		FECHA:	04-05-13
MA		TELEFONO	998706434	EMAIL	johandor@hotmail.com

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

Juan Obando Rodriguez
MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE OBSTETRICIA "D"
C.M.P. 14284 R.N.E. 05608

ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR JUICIO DE EXPERTOS

CRITERIOS A EVALUAR											OBSERVACIONES	
Nº	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
	✓		✓			✓	✓		✓			
ASPECTOS GENERALES										SI	NO	*****
Instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario										✓		
Ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación.										✓		
Ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial										✓		
Número de ítemes es suficiente para recoger la información, en caso de ser negativa respuesta, sugiera los ítemes a añadir										✓		
VALIDEZ												
APLICABLE				✓				NO APLICABLE				
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL C.I.												
CUIDADO POR <u>José Villanueva Aspillaga</u>										FECHA: 07-05-13		
MA <u>José Villanueva Aspillaga</u> MEDICO ASISTENTE GINECO OBSTETRA C.M.P. 20111 N.N.I. 00967										TELEFONO 997 414 158 EMAIL <u>jvillanueva@upch.edu.pe</u>		

ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR JUICIO DE EXPERTOS

ITEMS	CRITERIOS A EVALUAR								OBSERVACIONES	
	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
1	/		/			/	/		/	
2	/		/			/	/		/	
3	/		/			/	/		/	
4	/		/			/	/		/	
5	/		/			/	/		/	
6	/		/			/	/		/	
7	/		/			/	/		/	
8	/		/			/	/		/	
9										
10										
ASPECTOS GENERALES									SI	NO
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario									/	
Los items permiten el logro del objetivo de la investigación									/	
Los items están distribuidos en forma lógica y secuencial									/	
El número de items es suficiente para recoger la información , en caso de ser negativa su respuesta ,sugiera los items a añadir									/	
VALIDEZ										
APLICABLE				/				NO APLICABLE		
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES										
VALIDADO POR <i>Jorge Ferrandini A.</i>					C.I.					FECHA: 13-05-13
FIRMA <div style="text-align: center;"> MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL MATERNO INFANTIL JORGE FERRANDINI ARTOLA <small>MEDICO ASISTENTE GINECO - GINECISTA</small> <small>CMP 31653 RNE 14278</small> </div>					TELEFONO 995732500					EMAIL <i>j.ferrandini@idec.gov.ar</i>

**ANEXO 2: VALIDACION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS POR
JUICIO DE EXPERTOS**

CRITERIOS A EVALUAR										OBSERVACIONES	
ITEMS	CLARIDAD EN LA REDACCION		COHERENCIA INTERNA		INDUCCION A LA RESPUESTA (SESGO)		LENGUAJE ADECUADO CON EL NIVEL DEL INFORMANTE		MIDE LO QUE PRETENDE		(Si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	✓		✓			✓	✓		✓		
2	✓		✓			✓	✓		✓		
3	✓		✓			✓	✓		✓		
4	✓		✓			✓	✓		✓		
5	✓		✓			✓	✓		✓		
6	✓		✓			✓	✓		✓		
7	✓		✓			✓	✓		✓		
8	✓		✓			✓	✓		✓		
9											
10											

ASPECTOS GENERALES									SI	NO	
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder el cuestionario									✓		
Los ítemes permiten el logro del objetivo de la investigación									✓		
Los ítemes están distribuidos en forma lógica y secuencial									✓		
El número de ítemes es suficiente para recoger la información, en caso de ser negativa su respuesta, sugiera los ítemes a añadir									✓		

VALIDEZ			
APLICABLE	✓	NO APLICABLE	

APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES		
VALIDADO POR	<i>Luis Carpio Guzmán</i>	C.I.
FIRMA	MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	TELEFONO 999352760
		FECHA: 13/05/13
		EMAIL <i>Lcarpio101@hotmail.com</i>

LUIS CARPIO GUZMÁN
MEDICAJEFE GINECO OBSTETRA
C.M.F. 23787 RNE 11991